

教室紹介

横浜市立大学医学部微生物学教室

梁 明秀

〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9

TEL: 045-787-2602

FAX: 045-787-2851

URL: <http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~saikin/>

E-mail: aryo@yokohama-cu.ac.jp

はじめに

横浜市立大学は、横浜市内4キャンパスに、国際総合科学部と医学部の2学部、5つの大学院研究科を展開する総合大学です。医学部は横浜医科大学時代を経て、昭和27年に現在の医学部になり、60年の歴史を持つに至りました。横浜というと、みなとみらいや中華街を想像する方も多いと思いますが、医学部と附属大学病院のある福浦キャンパスは横浜中心部から南方に少し離れた、海浜公園に連なる落ち着いた場所に位置しています。とりわけ都心からのアクセスが少々不便な場所がありますが、付属病院は毎日数千人の患者さんが訪れる、地域医療の要です。八景島に隣接しており、海まで徒歩1分、研究室の窓からは穏やかな東京湾の風景や夏には八景島の花火も眺めることができます。

研究室の発足と設備

研究室は、2009年9月に私が国立感染症研究所エイズセンター第1研究グループ長から教授に就任して発足しました。当初、感染研から私と一緒に来たポスドクの小島良績さん、研究員の西真由子さん（現特任助教）、大学院生の宮川敬さん（現助教）と共にラボを立ち上げました。その後、愛媛大学無細胞センターから松永智子さんが特任助手として、またその1年後にソーク研究所から工藤あゆみさん（愛知がんセンター・鶴見ラボ出身）が助教として加わりました。これらのスタッフに加えて、嘱託技術員2名、テクニシャン2名、大学院医学研究科修士課程5名、社会人大学院博士課程2名が在籍しています。

設備としては、細胞培養室、P3実験室のほか、共焦点レーザー顕微鏡、フローサイトメーターやリアルタイムPCRなどが同じフロアにあり、研究を行う上で十分な態勢が整っています。コムギ胚芽抽出液を用いて、一晩でcDNAからタンパク質を合成・精製できる無細胞タンパク質合成装置があるのも大きな特徴です。共用機器としては、次世代シーケンサー、質量分析計、電子顕微鏡など、いずれも最新の設備が揃っています。RI研究センターや動物実



験センターも建物内にあります。居室を除いたすべての実験室がP2実験に対応しており、学生を含めた全員に個人のデスクと実験スペースが割り当てられています。

研究内容

現在はHIVを中心とするウイルス研究チームと、がんやがん幹細胞の分子生物学的研究を進めるがん研究チームに分かれています。ここでは紙面の都合上、ウイルス研究チームが行う研究についてのみ紹介させていただきます。

ウイルス感染症の成立には、ウイルスタンパク質と宿主因子の相互作用が不可欠です。そしてこの相互作用はウイルスの増殖・生活環、病原性発現機構に重要な役割を果たします。したがって、ウイルス-宿主タンパク質複合体の形成やその機能的意義について考察することは、感染症の全体像を理解する上で大変重要です。それらを十分に理解するためには、ウイルス-宿主相互作用の質的、時間的、空間的な関係、すなわち細胞内における「ダイナミズム」を十分に考慮する必要があります。また、宿主細胞の本来の機能と関連づけて、ウイルス感染を理解していくことも大切です。私たちの研究室では、宿主細胞とウイルスの相互作用を、できるだけ生体内に近い状況、すなわち、細胞周期、細胞極性、細胞運動などの高次の細胞機能と関連させて研究を行っています。また、プロテオミクスを応用したウイルスタンパク質と宿主タンパク質の相互作用解析にも力を入れています。最近では、HIVのGagタンパク質やアクセサリータンパク質（Vpu, Vpx, Vpr, Vif, Nef）に着目し、これらのタンパク質を機能的に翻訳後修飾する宿主因子の探索と解析を行いました。これらのウイルスタンパク質は細胞内でリン酸化を受けることが知られていること

から、私たちはまず400種類以上のリン酸化酵素を合成し、ウイルスタンパク質と物理的に相互作用するものをアルファスクリーンという方法を用いて網羅的に探索しました。この最先端の技術は愛媛大学の澤崎達也先生にご協力頂いています。その結果、これまで報告のないリン酸化酵素が次々とヒットし、現在までにGagとVpxを実際にリン酸化する酵素の同定に成功しています。詳細な解析の結果、Gagのリン酸化はVprの粒子内への取り込みと相関があること、Vpxのリン酸化はRestriction factorであるSAMHD1の不活性化に重要であることなどが分かってきました。面白いことに、Vpuの結合因子としてヒットしたリン酸化酵素が、実はVpuを脱リン酸化して不活性化に導くI型インターフェロン誘導因子だったこともわかりました。このように、単なる宿主因子の同定にとどまらず、その生理的意義も明らかにしていくことで、HIV感染症の成立や病態進行の解明の一助になればと考えています。

コムギ胚芽抽出液を用いたタンパク合成の利点としては、従来の方法では合成が困難なウイルスタンパク質、例えばHIVのVifタンパク質やHBVのXタンパク質などでも効率的に合成でき、且つ可溶化できることです。この特性を活かし、私たちはリコンビナントウイルスタンパク質を大量合成し、これらに相互作用する宿主因子の探索や、これらを抗原としたウイルスタンパク質に対するモノクローナル抗体の作製等も行っています。また、プロテアーゼや逆転写酵素などウイルスがコードする酵素群についても、その活性を保持した状態で無細胞合成することが可能となり、薬剤スクリーニングや立体構造解析等に役立つべく様々な生化学的アッセイ系を構築しているところです。これらのマテリアルや技術をうまく融合させ、将来的

にはワクチンや新規薬剤の開発に貢献できればと考えています。

教育

医学部2年生の微生物学・ウイルス学の講義と実習、および4年生のリサーチクラークシップを担当しています。とくにウイルス学については常にアップデートが必要な学問と考え、感染研や他大学の先生方にも外来講師として、最新の研究成果を取り入れた講義をして頂いています。こうして研究の世界に触れた医学部生の中には、授業の合間に実験をしに来る熱心な学生もいます。当教室では大学院教育も重視しており、これまで多くの修士学生が筆頭で学会発表や論文執筆を行いました。また、横浜市大は感染研の連携大学院ですので、希望する学生は感染研で研究することも可能です。

おわりに

私たちの研究室は、HIV研究で培った技術を他のウイルスへ応用する形で、様々な研究室と共同研究を行っています。今回は割愛しましたが、がん研究チームは最近、iPS細胞の技術を活用した新規のがん幹細胞モデルの樹立に成功しています。一見、さまざまなテーマがあるように思うかもしれませんが、病気が起こるメカニズムを分子レベルで解明し、その治療法や予防法の開発を目指している部分は共通しています。首都圏にありながら、自然に囲まれ、間近に海の見える抜群な環境で私たちと一緒に研究してくれる若い頭脳を求めています。少しでも私たちの研究に興味を持っていただけたら是非一度見学に来てください。皆様からのご連絡を心よりお待ちしております。

